

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6927882号
(P6927882)

(45) 発行日 令和3年9月1日 (2021. 9. 1)

(24) 登録日 令和3年8月10日 (2021. 8. 10)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/551 (2006. 01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/404 (2006. 01)	A 6 1 K 31/404	
請求項の数 24 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-548463 (P2017-548463)	(73) 特許権者	519065145
(86) (22) 出願日	平成28年4月1日 (2016. 4. 1)		プロキシマジェン, リミティド ライアビ
(65) 公表番号	特表2018-510154 (P2018-510154A)		リティ カンパニー
(43) 公表日	平成30年4月12日 (2018. 4. 12)		アメリカ合衆国, ミネソタ 55441,
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/051880		ブリマス, ハイウェイ ワンハンドレッド
(87) 国際公開番号	W02016/157149		シックスティナイン ノース 505, ス
(87) 国際公開日	平成28年10月6日 (2016. 10. 6)		イート 850
審査請求日	平成31年3月29日 (2019. 3. 29)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	62/141, 980		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成27年4月2日 (2015. 4. 2)	(74) 代理人	100123582
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 三橋 真二
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 癌の新治療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経膠腫の治療において使用するための医薬品の製造における、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2】

前記神経膠腫が脳の神経膠腫である、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記医薬品が、神経膠腫の治療における放射線照射および/または化学療法剤との組み合わせで使用される、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 4】

前記化学療法剤が、DNA修飾剤である、請求項3に記載の使用。

【請求項 5】

前記化学療法剤が、ベバシズマブ、スニチニブ、テモゾロミド、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、カルムスチン、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキセート、エトポシド、ブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミドおよびイフォスファミドからなるグループから選択される、請求項3に記載の使用。

【請求項 6】

前記化学療法剤が、患者への全身投与の後、脳内に侵入して脳内で治療濃度に達するこ

とができる、請求項3～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項7】

脳内に侵入する前記化学療法剤が、スニチニブ、ロムスチン、テモゾロミド、カルムスチン、イリノテカンおよびカルボプラチンのいずれかから選択される、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

前記脳内に侵入する化学療法剤が、ロムスチンまたはカルムスチンである、請求項7に記載の使用。

【請求項9】

前記神経膠腫が、テモゾロミドおよび/または放射線照射に対して耐性の腫瘍を含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項10】

前記6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドが、静脈内製剤である、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

前記化学療法剤が、静脈内製剤である、請求項4～10のいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】

前記化学療法剤が、ベバシズマブまたはスニチニブである、請求項4～11のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項13】

神経膠腫に罹患している患者の治療に用いるための医薬組成物であって、治療有効量の6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項14】

前記神経膠腫が脳の神経膠腫である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記医薬組成物が、治療効果を提供するために十分な量で有効量の放射線照射および/または化学療法剤との組み合わせで投与される、請求項13又は14に記載の医薬組成物。

30

【請求項16】

前記化学療法剤が、DNA修飾剤である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記化学療法剤が、ベバシズマブ、スニチニブ、テモゾロミド、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、カルムスチン、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキサート、エトポシド、ブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミドおよびイフォスファミドからなるグループから選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記化学療法剤が、患者への全身投与の後、脳内に侵入して脳内で治療濃度に達することができる、請求項15～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項19】

脳内に侵入する前記化学療法剤が、スニチニブ、ロムスチン、テモゾロミド、カルムスチン、イリノテカンおよびカルボプラチンのいずれかから選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記脳内に侵入する前記化学療法剤が、ロムスチンまたはカルムスチンである、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

治療される前記神経膠腫が、テモゾロミドおよび/または放射線照射に対して耐性の腫

50

瘍を含む、請求項13～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドが、静脈内製剤である、請求項13～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記化学療法剤が、静脈内製剤である、請求項15～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記化学療法剤が、ベバシズマブまたはスニチニブである、請求項15～23のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本明細書に記載の発明は、CXCR4アンタゴニストである6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドをCNSの癌の治療において使用する方法に関する。本発明はさらに、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドをCNSの癌を含む、癌の治療のための放射線照射および/または化学療法剤と組み合わせて使用することに関連する。

【背景技術】

【0002】

CXCR4は、その天然の内因性リガンドがサイトカインSDF-1 (ストロマ由来因子-1; CXCL12とも呼ばれる) であるGタンパク質共役型受容体である。CXCR4は、T細胞へのT細胞指向性 (X4) HIV-1の侵入のために、CD4との共受容体として最初に発見された。CXCR4操作 (顆粒白血球コロニー刺激因子 (G-CSF) と組み合わせて) は、造血性(Broxmeyer et al., 2005)および内皮前駆細胞(Pitchford et al., 2009)の幹細胞動員の治療効果を改善することが証明されている。CXCR4-SDF-1相互作用はまた、人体における癌幹細胞輸送のマスターレギュレーターでもあり (Crocker and Allan, 2008)、SDF-1を高発現する臓器での様々なタイプの癌細胞の進行および転移において重要な役割を果たす(Zlotnik, 2008)。

【0003】

いくつかの種類の癌 (非小細胞性肺、乳房および膠芽腫を含む) は、癌幹細胞の維持(Wang et al., 2006; Crocker and Allan, 2008)、および治療後の腫瘍の再発において強く関与されるCXCR4およびSDF-1を発現する。さらに、CXCR4は、実験的腫瘍における新しい血管の形成において関与することが示されている(Kioi et al., 2010)。

【0004】

特に興味深いことは、多くの癌におけるCXCR4発現は、幹細胞様の特徴を示す小さな細胞集団 (すなわちそれらは腫瘍原性である) に付随されることが観察できることである。これらの幹細胞様細胞は、特定の組織培養条件下 (血清フリーに加えてEGFおよびFGF) で富化され、転移拡散の媒介に大いに関与する (例えば、Hermann et al., 2007を参照)。CNSの癌 (原発性脳腫瘍を含む) において、これらの細胞は、脳を介した癌の拡散に強く関与している(Zagzag et al., 2008)。

【0005】

ヒトにおいて、CNSの癌は、最も一般的な種類の原発性脳腫瘍である神経膠腫を含む。神経膠腫は、脳の支持グリア細胞に由来し、典型的には深刻な予後と関連する。起源細胞に基づいて、神経膠腫には、星状細胞腫、上衣腫、乏突起膠細胞系腫瘍 (oligodendrocytomas)、神経膠芽腫、乏突起神経膠腫および他の腫などを含む。多形神経膠芽腫 (GBM) および悪性星状細胞腫 (AA) を含む高悪性度の星状細胞腫は、成人の最も一般的な内因性脳腫瘍である。

10

20

30

40

50

【0006】

神経膠腫は、それらが主に星状細胞または乏突起膠細胞の形態を示すかどうかによって組織学的に定義される。神経膠腫は、細胞性、核異型性、壊死、有糸分裂像、および微小血管増殖などの生物学的に積極的な行動に関連するすべての特徴によって類別される。この診断システムは、神経膠腫の数十年間の臨床経験を経て開発され、現在は神経腫瘍学の基礎となっている。星状細胞性神経膠腫の世界保健機関分類スキームは、4つのグレードに分けられる。低悪性腫瘍はグレードI（毛様細胞性星状細胞腫）およびグレードII（神経膠星状細胞腫）に分類されるが、より悪性の腫瘍はグレードIII（悪性星状細胞腫）およびグレードIV（GBM）が指定される。乏突起神経膠腫および混合神経膠腫（乏突起膠細胞および星状細胞成分の両方を有する神経膠腫）は、低いグレード（グレードII）およびより悪性の変異体（グレードIII）で生じる。

10

【0007】

これらの腫瘍は、典型的に、手術、集束放射線照射およびDNAアルキル化剤テモゾロミドの組み合わせによる最初の診断で治療される。しかし、一部の患者では、腫瘍が再増殖し、腫瘍がテモゾロミドに抵抗性であるか、またはテモゾロミドに耐性となったことが示唆される。テモゾロミドに対する耐性は、しばしばDNA修復酵素O-6-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ（MGMT）の発現の結果として生じる。CNSの転移性癌（すなわち、乳癌および肺癌などの末梢癌からの拡散の結果として生じる癌）は、同様に治療されるが、集束放射線照射より脳全体に使用することがある。手術によるCNS癌の治療は常に可能または望ましいことではなく、例えば、腫瘍にアクセスできない（例えば、脳の深部など）、または患者が高齢者および/または虚弱者である可能性があるために、脳神経外科の外傷に耐えることができない。放射線照射（放射線療法）および細胞傷害剤による治療（化学療法）は、望ましくない副作用を有することが知られている。従って、脳の癌を含むCNS癌の治療には、未だ対処されていない医学的ニーズが存在する。有効な治療濃度に到達するのに十分な化学療法剤が脳に侵入することはほとんどなく、そのことは全身投与された化学療法剤によるCNS癌の治療を困難にする。脳に入る作用物質の一つはロムスチンであり、これは脳の癌の臨床試験で広く使用されているDNAアルキル化剤である。その他には、テモゾロミド、カルムスチン、イリノテカンおよびカルボプラチンを含む。

20

【0008】

研究は、CXCR4アンタゴニストAMD3100と放射線照射または化学療法剤の組み合わせを用いたマウスにおけるCNS癌の治療を報告する(例えば、Redjal et al., 2006; およびChen et al., 2013)。しかし、AMD3100と放射線療法および/または化学療法剤との併用で治療された患者は、AMD3100または放射線療法および/または化学療法剤単独で治療された患者よりも高い毒性副作用を経験することが予想される。骨髄は、血液細胞の供給を維持するために必要とされる造血幹細胞（HSC）の保護および栄養環境を提供することが知られている。AMD3100などのCXCR4アンタゴニストでの治療は、骨髄由来のHSCを動員する。GCSFを投与すると、十分なHSCは、HSC移植（transplantation）を可能にするために動員される（すなわち、HSCは、積極的な化学療法を受けた患者に投与する前に採取して保存する）。骨髄のその後の回復を伴う積極的な化学療法を可能にするため、この手順は、多発性骨髄腫などの骨髄癌の治療に特に有用である(Di Persio et al., 2009; Micallef et al., 2009)。HSC (Kopp et al., 2005)および、例えば急性リンパ性白血病(Colmone et al., 2008; Yang et al., 2013)などの癌幹細胞のいくつかでは、骨髄の細胞保護的性質が見られる。

30

40

【0009】

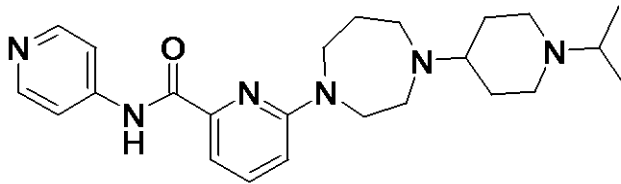
化学療法および/または放射線療法で治療される患者は、典型的に、骨髄HSCの破壊に起因する副作用を経験する。骨髄の保護環境からのHSCの放出は、これらの副作用をさらに悪化させ、貧血および好中球減少症を引き起こす可能性がある。従って、CXCR4アンタゴニストと、副作用のリスクが低減されたCNSの癌を含む癌の治療のための化学療法剤との組み合わせについて、未だ対処されていない医学的ニーズが存在する。

【0010】

50

CXCR4アンタゴニストは、文献において公知である。例えば、W02012/049277は、実施例30において、CXCR4アンタゴニスト6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドの構造と調製法を開示する。下記が構造である。

【化1】



10

【発明の概要】

【0011】

本発明の第1の態様において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、同所性（頭蓋内）腫瘍としても知られている脳の癌を含むCNS癌の治療に驚くほど有効であることを見出した。

【0012】

本発明の第2の態様において、CXCR4アンタゴニスト6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび放射線照射および/または化学療法剤の組み合わせが、CNS癌を含む癌の治療に、驚くほど有効（すなわち、相乗的）であることを見出した。

20

【0013】

本発明の第2の態様に関連して、CXCR4アンタゴニスト6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび放射線照射および/または化学療法剤の組み合わせが、患者の副作用の危険性を驚くほど低減させることを更に見出した。換言すれば、本発明は、驚くほど改善された安全性を有する6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび放射線照射および/または化学療法剤を含む癌のための併用療法の利用を可能にする。

30

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、ビヒクル、AMD3100(5mg/kg)および6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドの注射後のマウスにおける造血幹細胞（HSC）および前駆細胞（CFU-GEMM）の動員の程度を示すグラフである。

【図2】図2は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド（点線）が、コントロール（実線）と比較して、ヌードマウス皮下異種移植におけるヒト神経膠芽腫細胞株（T98G）の増殖を阻害することを示すグラフである。

40

【図3】図3は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび化学療法剤テモゾロミドでの治療が、ヌードマウス皮下異種移植におけるヒト神経膠芽腫細胞株（T98G）の増殖を阻害することを示すグラフである。2つの治療を組み合わせると、驚くほど増加した（すなわち、相乗的）抗腫瘍効果がもたらされた。

【図4】図4は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび化学療法剤ベバシズマブでの治療が、ヌードマウスの頭蓋内に導入されたヒト神経膠芽腫細胞株（U87MG）から形成された腫瘍の増殖を阻害することを示すグラフである。2つの治療を組み合わせることにより、同所性（頭蓋内）腫瘍（コンビネーションp = 0.002、HR3.4対ビヒクル）を有

50

するマウスの生存期間の延長によって示されるように、驚くほど増加した（すなわち相乗的）抗腫瘍効果が得られる。

【図5】図5は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび化学療法剤テモゾロミドでの治療が、ヌードマウスの頭蓋内に導入されたヒト神経膠芽腫細胞株 (U87MG) から形成された腫瘍の増殖を阻害することを示すグラフである。2つの治療を組み合わせることにより、同所性 (頭蓋内) 腫瘍 (コンビネーション $p = 0.02$, HR2.8対テモゾロミド単独) を有するマウスの生存期間の延長によって示されるように、驚くほど増加した（すなわち相乗的）抗腫瘍効果が得られる。

【図6】図6は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび放射線療法が、ヌードマウスの頭蓋内に導入されたヒト神経膠芽腫細胞株 (U87MG) から形成された腫瘍の増殖を阻害することを示すグラフである。2つの治療を組み合わせることにより、同所性 (頭蓋内) 腫瘍 (コンビネーション $p = 0.0002$, HR4.0対放射線治療単独) を有するマウスの生存期間の延長によって示されるように、驚くほど増加した（すなわち相乗的）抗腫瘍効果が得られる。

【図7】図7は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよびスニチニブが、ヌードマウスの頭蓋内に導入されたヒト神経膠芽腫細胞株 (U87MG) から形成された腫瘍の増殖を阻害することを示すグラフである。2つの治療を組み合わせることにより、同所性 (頭蓋内) 腫瘍 (コンビネーション $p = 0.2$, HR1.6対ビヒクル) を有するマウスの生存期間の延長によって示されるように、驚くほど増加した（すなわち相乗的）抗腫瘍効果が得られる。

【図8】図8Aおよび8Bは、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドでの治療が、ヌードマウスの頭蓋内に導入されたヒト神経膠芽腫細胞株 (U87MG) から形成された腫瘍の増殖を遅延させること、および6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドが、腫瘍の成長を遅延または阻害する際に、ベバシズマブまたはスニチニブと相乗的に作用することを示すグラフである。X軸上の矢印は投薬の終了を示す。

【図9】図9Aおよび9Bは、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドでの治療が、ヌードマウスの頭蓋内に導入されたヒト神経膠芽腫細胞株 (U87MG) から形成された腫瘍の増殖を遅延または阻害することにおいて、頭蓋内腫瘍増殖を遅延させ、そして、放射線照射治療 (図9A) およびテモゾロミド治療 (図9B) と相乗的に作用することを示すグラフである。X軸上の矢印は投薬の終了を示す。

【図10】図10は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドでの治療が、同所性 (頭蓋内) 腫瘍を有するマウスの生存において、テモゾロミドと放射線照射治療の併用の有効性が驚くほど増加したことを示すグラフである。X軸上の矢印は投薬の終了を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の第1の態様による一実施形態では、CNS癌の治療に使用するために、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩を利用可能にする。一実施形態において、CNS癌は、脳の癌である。一実施形態において、CNS癌は、神経膠腫である。一実施形態において、CNS癌は、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、他の星状細胞腫、乏突起膠腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠細胞系腫瘍、髄芽腫および末梢癌からCNSへの転移からなるグループから選択される。一実施形態において、CNS癌は、神経膠芽腫および星状細胞腫から選択される。

【0016】

本発明の第1の態様による一実施形態では、CNS癌の治療に使用するための医薬品の製造において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩の使用を可能にする。一実施形態において、CNS癌は、脳の癌である。一実施形態において、CNS癌は、神経膠腫である。一実施形態において、CNS癌は、神経芽細胞腫、神経膠腫、他の星状細胞腫、乏突起膠腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠細胞系腫瘍、髄芽腫および末梢癌からCNSへの転移からなるグループから選択される。一実施形態において、CNS癌は、神経膠芽腫および星状細胞腫から選択される。

【0017】

10

本発明の第1の態様による一実施形態では、CNS癌に罹患している患者の治療の方法を利用可能にし、その方法は、治療効果を提供するために十分な量の6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。一実施形態において、CNS癌は、脳の癌である。一実施形態において、CNS癌は、神経膠腫である。一実施形態において、CNS癌は、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、他の星状細胞腫、乏突起膠腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠細胞系腫瘍、髄芽腫および末梢癌からCNSへの転移からなるグループから選択される。一実施形態において、CNS癌は、神経膠芽腫および星状細胞腫から選択される。

【0018】

20

本発明の第2の態様による一実施形態では、癌の治療のために、放射線照射と組み合わせて6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドを利用可能にする。

【0019】

本発明の第2の態様による他の実施形態では、癌の治療のために、脳内に侵入する化学療法剤を含む一つまたはそれ以上の化学療法剤との組み合わせにおいて、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドを利用可能にする。

【0020】

本発明の第2の態様による他の実施形態では、癌の治療のために、放射線照射と一つまたはそれ以上の化学療法剤の組み合わせにおける、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドを利用可能にする。

【0021】

理論に縛られることを望まないが、本発明の第2の態様による組み合わせの投与後の低減された副作用の危険性は、骨髓の保護環境から造血幹細胞 (HSC) を動員することで、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドの驚くほどに低い傾向に起因することが理解される。この低減された動員は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドと放射線照射および/または化学療法剤の組み合わせでの治療中において有利な点を有しており、HSCは、骨髓の保護環境に留まる傾向があるため、放射線照射および/または化学療法剤によって破壊される可能性は低いという有利な点を有する。これにより、HSCの破壊およびそれに伴う貧血および好中球減少症などの血液細胞の減少による副作用の可能性が低減される。

【0022】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、癌は、以下の癌およびその転移を含む：肺 (非小細胞および小細胞を含む)、脾臓、子宮頸部、甲状腺、腎臓、卵巣、前立腺、皮膚 (メラノーマを含む) の癌、GI管の癌 (食道、肝臓、結腸直腸および胃の癌を含む)、口腔扁平上皮癌、B-CLL、AML、CML、ALLなどの白血病を含む血液の癌、眼内、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫などのリンパ腫、多発性骨

50

髄腫；脳、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、他の星状細胞腫、乏突起膠腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠細胞系腫瘍、髄芽腫および末梢癌からCNSへの転移を含む神経系の癌。

【0023】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、癌は、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、他の星状細胞腫、乏突起膠腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠細胞系腫瘍、髄芽腫および末梢癌からCNSへの転移からなるグループから選択される CNS癌である。一実施形態では、CNS癌は、神経膠芽腫および星状細胞腫から選択される。

【0024】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、化学療法剤は、DNA修飾剤である。

10

【0025】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、テモゾロマイドなどの化学療法剤は、造血幹細胞に対して有害であるか、そうでなければ毒性がある。

【0026】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、6- {4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、ペバシズマブ、スニチニブ、テモゾロミド、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、カルムスチン、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキサート、エトポシド、ブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、およびイフォスファミドからなるグループから選択された化学療法剤と組み合わせられる。好ましい実施形態において、化学療法剤は、ペバシズマブである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、スニチニブである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、テモゾロミドである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、ビンクリスチンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、ロムスチンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、プロカルバジンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、カルムスチンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、イリノテカンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、シスプラチンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、カルボプラチンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、メトトレキサートである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、エトポシドである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、ブレオマイシンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、ビンブラスチンである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、アクチノマイシンDである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、シクロホスファミドである。好ましい実施形態において、化学療法剤は、イフォスファミドである。

20

30

【0027】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、患者に全身投与した後、化学療法剤は、脳内に侵入して脳内で治療濃度に達することができる。本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、脳内に侵入する化学療法剤は、スニチニブ、ロムスチン、テモゾロミド、カルムスチン、イリノテカンおよびカルボプラチンのいずれか一つから選択される。一実施形態において、脳内に侵入する化学療法剤はロムスチンまたはカルムスチンである。

40

【0028】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、6- {4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、放射線照射および/または化学療法剤の投与前に投与される。

【0029】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、6- {4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル

50

）ピリジン-2-カルボキサミドは、放射線照射および/または化学療法剤の投与と同時に投与される。

【0030】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、放射線照射および/または化学療法剤の投与後に投与される。

【0031】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、治療される癌は、テモゾロミド耐性腫瘍を含む。本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、治療される癌は、放射線照射耐性腫瘍を含む。本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、治療される癌は、テモゾロミドおよび放射線照射耐性腫瘍を含む。

10

【0032】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは静脈内製剤である。

【0033】

本発明の第2の態様による化合物、使用または方法の一実施形態において、化学療法剤は静脈内製剤である。

20

【0034】

さらなる実施形態において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは血液脳関門に侵入することができる化学療法剤と組み合わせて使用される。

【0035】

一実施形態において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、2Gyフラクションにおける60Gyの外部ビーム放射線療法と組み合わせて使用される。

【0036】

一実施形態において、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、テモゾロミドと2Gyフラクションにおける60Gyの外部ビーム放射線療法と組み合わせて使用される。

30

【0037】

特許請求される組み合わせは、テモゾロミドおよび/または放射線照射による治療に対して、抵抗性またはそうでなければ非応答性となった癌の治療において、特に有効であると予想される。

【0038】

専門用語

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または等しい任意の方法および材料が本発明の実施または試験において使用され得るが、好ましい方法および材料がここで記載される。

40

【0039】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上他に明確に指示しない限り、複数参照を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、一つまたはそれ以上の方法、および/または本開示を読む際に当業者に明らかになるであろう本明細書に記載されたタイプのステップを含む。

【0040】

本明細書で使用する「癌の治療」および「CNS癌の治療」という用語は、絶対的な用語であることを意図するものではない。いくつかの態様において、本発明の組成物および方

50

法は、腫瘍または癌細胞の数の縮小、癌の緩和、癌細胞のサイズまたは細胞数において腫瘍増殖を阻害または防止することを試みる。いくつかの状況において、特許請求された発明による化合物または組み合わせによる治療は、改善された予後をもたらす。予防的措置（すなわち、予防薬）としての治療も含まれる。例えば、癌の発生または再発の危険性がある患者は、本明細書に記載されるように治療され得る。

【0041】

本明細書中で使用される用語「癌」は、*in vitro*（例えば、形質転換細胞）または*in vivo*のいずれかで、過剰増殖性細胞増殖を特徴とする広範な種類の障害を指す。本発明の組成物および方法によって治療または予防され得る状態には、例えば、良性または悪性腫瘍、様々な過形成、または同様なものなどを含む様々な新生物が含まれる。本発明の第1および第2の態様の化合物および方法は、そのような状態に関与する望ましくない過剰増殖性細胞増殖の阻害および/または復帰を達成することができる。用語「癌」は、任意の固形腫瘍または液体癌を含み、転移性または非転移性であり得る。請求される化合物または組み合わせによる治療を受け易い癌およびそれらの転移の例には、中枢神経系（CNS）の癌が含まれる。

【0042】

本明細書中で使用される用語「CNSの癌」は、例えば、神経膠腫、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、他の星状細胞腫、乏突起膠腫、髄膜腫、上衣腫および髄芽腫などの脳の癌を含む。神経膠腫は、グリア細胞または脳または脊髄のそれらの前駆体から生じる腫瘍である。神経膠腫は、それらが主に星状細胞または乏突起膠細胞形態を示すか否かに基づく組織学的に定義され、および細胞性、核異型性、壊死、有糸分裂像、および微小血管増殖などの生物学的に積極的な行動に関連するすべての特徴によって類別される。星状細胞腫は、高グレードと低グレードの2つの主なタイプのものである。高グレード腫瘍は急速に増殖し、血管新生が良好であり、脳内に容易に拡散することができる。低グレード星状細胞腫は、通常、局在し、長期間ゆっくりと増殖する。高グレード腫瘍は、はるかに積極的であり、集中的な治療を必要とし、低グレード腫瘍よりも生存期間を短くする。小児の星状細胞腫の大部分は低グレードであるが、成人の大多数は高グレードである。これらの腫瘍は、脳および脊髄のどこにでも生じ得る。星状細胞腫は、若年性毛様細胞性星状細胞腫(JPA)、線維性星状細胞腫、多形黄色星状細胞腫(PXA)および胚芽異形成性神経上皮腫瘍(DNET)である。二つの最も一般的な高グレード星状細胞腫は、退形成性星状細胞腫(AA)および多形神経膠芽腫(GBM)である。

【0043】

請求された組み合わせによる治療を受け易い癌およびそれらの転移のさらなる例は、肺（非小細胞および小細胞を含む）、膵臓、子宮頸部、甲状腺、腎臓、卵巣、前立腺、皮膚（メラノーマを含む）の癌、GI管の癌（食道、肝臓、結腸直腸および胃の癌を含む）、口腔扁平上皮癌、B-CLL、AML、CML、ALLなどの白血病を含む血液の癌、眼内、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫などのリンパ腫、多発性骨髄腫を含む。

【0044】

本明細書で使用される用語「癌に罹患している患者」は、癌または細胞増殖性障害と診断された個体または対象を指す。

【0045】

本明細書で使用される用語「CNS癌に罹患している患者」は、脳の癌および同所性（頭蓋内）腫瘍を含む、CNSの癌またはCNSの細胞増殖性障害と診断された個体または被験体を指す。

【0046】

本明細書で使用される用語「化学療法剤」は、癌細胞に対して活性を有する任意の抗癌剤または医薬品である。化学療法剤には、モノクローナル抗体および小分子薬物が含まれる。いくつかの小分子化学療法薬は細胞傷害性であり、すなわち急速に分裂する細胞を死滅させることによって作用する。化学療法剤の例は、ベバシズマブ、スニチニブ、テモゾロミド、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、カルムスチン、イリノテカン、

シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキセート、エトポシド、ブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミドおよびイフォスファミドを含む。化学療法薬は、一度に1つの薬物（単一剤化学療法）、または組み合わせて（併用化学療法）投与することができる。化学療法薬は、放射線照射と組み合わせて投与することができる。一実施形態において、化学療法剤は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド以外である。一実施形態において、化学療法剤は、ベバシズマブなどの抗体である。一実施形態において、化学療法剤は、スニチニブである。

【0047】

任意の適切な量およびタイプの放射線照射および/または化学療法剤を、本発明における使用のために6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドと組み合わせることができる。放射線照射の適切なレジームおよび化学療法剤の例は、現在のガイドラインに見出すことができる（2011 Canada, Easaw et al., Current Oncology Vol 18 No 3）。

【0048】

本明細書で使用される用語「脳内に侵入する化学療法剤」は、全身的に投与された場合、脳内に侵入して有効な治療濃度に達することができる化学療法剤を意味する。脳内に侵入する化学療法剤の例は、スニチニブ、ロムスチン、テモゾロミド、カルムスチン、イリノテカンおよびカルボプラチンを含む。

【0049】

本明細書で使用される用語「治療効果」は、被験体において治療反応を提供することを意味する。例えば、治療効果を提供することは、腫瘍の進行または腫瘍の増殖を阻害することを含む。当業者であれば、ヒト患者における腫瘍の進行は様々な方法によって決定できることを理解している。例えば、皮膚に近い腫瘍のサイズは、カリパスで腫瘍の幅および深さを確定し、次いで腫瘍体積を計算することによって測定することができる。肺癌およびCNS癌のような接近しにくい腫瘍は、磁気共鳴画像法(MRI)スキャンから得られた画像の観察によって測定することができる。脳腫瘍のようなCNS腫瘍は、MRIスキャンの組み合わせおよび神経学的性能のモニタリングによって測定することができる。脳腫瘍の成長は、典型的には、神経学的性能の低下に関連する。治療効果を提供することは、非治療において予想されるものを超えて、患者または被験体の生存期間を延長させることを含む。一実施形態において、本発明の第1または第2の態様による化合物または組み合わせによる患者または対象の治療は、非治療下で予想されるものを超えて1または数ヶ月、好ましくは3またはそれ以上の月間、より好ましくは6またはそれ以上の月間、さらに好ましくは1またはそれ以上の年、好ましくは2以上、または3以上、さらにより好ましくは5以上（10年以上を含む）の年間の生存を延長する。治療効果を提供することはまた、癌細胞を除去することを含む。治療効果を提供することはまた、腫瘍の減少を含む。

【0050】

本明細書で使用される用語「放射線照射」は、治療効果を提供する任意の適切なタイプおよび量の放射線照射を含む。放射線照射の適切なレジームおよび化学療法剤の例は、現在のガイドラインに見出すことができる（2011 Canada, Easaw et al., Current Oncology Vol 18 No 3）。

【0051】

本明細書で使用される用語「塩」は、塩基付加、酸付加およびアンモニウム塩を含む。6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドは、塩基性であり、したがって、例えば、塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸および同様のものなどの無機酸、および酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、マンデル酸および同様のものなどの有機酸との薬学的に許容される塩を含む塩を形成することができる。塩基性窒素を有する化合物はま

た、塩化物などの薬学的に許容される対イオン、例えば、塩化物、臭化物、酢酸塩、ギ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、コハク酸塩、ヘミコハク酸、ナフタレン-ビススルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、キシナホ酸および同様のものなど第4級アンモニウム塩を形成することもできる。塩のレビューについては、(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002))を参照する。

【0052】

化合物「6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド」は、溶媒和化合物として存在しても良い。用語「溶媒和化合物」は、本発明の化合物および、エタノールなどの化学量論の一つまたはそれ以上の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子複合体を説明するために本明細書で使用される。前記溶媒が水である場合、用語「水和物」が使用される。

10

【0053】

化合物6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、アモルフォス形態および/またはいくつかの多形態で存在し得、異なる晶癖で得ることができる。本明細書において6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドに言及する場合は、アモルフォスまたは多形体にかかわらず、その化合物の全ての形態を含む。

20

【0054】

医薬品および製剤

本発明において使用するため（すなわち、単独で、または放射線照射および/または化学療法剤と組み合わせる）の6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、塩、特に薬学的に許容される塩、N-オキシド、水和物、溶媒和化合物およびその多形態の形態で調製することができる。

【0055】

6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、様々な剤形で投与することができる。したがって、それは経口的に、例えば錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ (lozenge)、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒として投与することができる。6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、舌下製剤、例えば頬側製剤で投与することができる。6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、経皮的、吸入、鼻腔内、または注入技術によって、非経口的に投与することもできる。故に、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、経口的に、または吸入によって、または鼻腔内に投与されるが、好ましい投与経路は経口または静脈内である。6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドが経口投与される場合、好ましいビヒクルは、錠剤またはカプセル剤である。後者の関連において、硬ゼラチンカプセル形態、または当技術分野で公知の多くの徐放性製剤の1つで化合物を投与することがしばしば好ましい。投与経路が静脈内である場合、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、水溶液として投与される。

30

40

【0056】

6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、典型的に、薬学的に許容される担体または希釈剤での投与のために処方される。例えば、固体経口形態は、活性化合物と一緒に、希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、サッカロース、セルロース、コーンスター

50

チまたはジャガイモデンプン；潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、および/またはポリエチレングリコール；結合剤；例えばデンプン、アラビアガム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン；脱凝集剤、例えば、デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはデンプングリコール酸ナトリウム；飽和剤；染料；甘味料；湿潤剤、例えばレシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩；および、一般的に、非毒性および薬理学的に不活性な医薬製剤に使用される物質を含み得る。このような医薬製剤は、公知の方法、例えば、混合、造粒、錠剤化、糖衣またはフィルムコーティング法によって製造することができる。

【0057】

10

経口投与のための液体分散液は、シロップ、エマルジョンおよび懸濁液であり得る。シロップは、担体として、例えば、サッカロース、またはグリセリンおよび/またはマンニトールおよび/またはソルビトールとのサッカロースを含むことができる。懸濁液およびエマルジョンは、担体として、例えば天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールを含み得る。筋肉内注射のための懸濁液または溶液は、活性化化合物と一緒に、薬学的に許容される担体、例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール類、例えば、プロピレングリコール、および所望ならば、適切な量の塩酸リドカインを含み得る。

【0058】

注射用または注入用の溶液は、担体として、例えば滅菌水を含有してもよく、好ましくは滅菌した水性の等張性生理食塩水の形態であってもよい。

20

【0059】

任意の特定の患者の特定の用量レベルは、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせおよび治療を受けている特定の疾患の重症度を用いた特定の化合物の活性を含む様々な要因に依存することが理解され得る。最適用量レベルおよび投薬頻度は、当技術分野で要求されるように、臨床試験によって決定される。しかし、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドの典型的な服用量は、体重1kgあたり約0.001~50mgの範囲内になり得る。

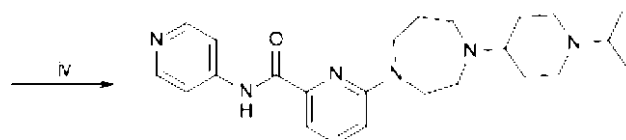
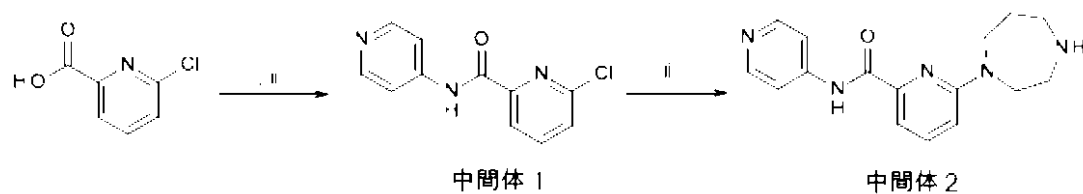
【0060】

30

合成

6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、例えば、スキーム1に示す方法を含む、当業者に公知の技術を用いて調製されることができ得る。

【化 2】



6-(4-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

i) COCl_2 , DMF, DCM, iii) DIPEA, 4-アミノピリジン, DCM, i) ホモピペラジン, DMA, 80°C , マイクロウェーブ, iv) $\text{NaBH}(\text{OAc})$, 1-(プロパン-1-イル)ピペリジン-4-オン, DCM

10

【0061】

スキーム1

6- {4-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドのための合成経路。

20

【0062】

以下の略語が使用されている。

【表 1】

Aq	水性 (aqueous)
d	日 (day(s))
DCM	ジクロロメタン (Dichloromethane)
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン (Diisopropylethylamine)
DMA	ジメチルアセトアミド (dimethylacetamide)
DMF	ジメチルホルムアミド (dimethylformamide)
DMSO	ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide)
ES ⁺	エレクトロスプレーイオン化 (electrospray ionization)
h	時間 (hour(s))
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (High Performance Liquid Chromatography)
IR	赤外線分光法 (Infrared Spectroscopy)
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析 (Liquid Chromatography Mass Spectrometry)
MeCN	アセトニトリル (Acetonitrile)
[MH] ⁺	プロトン化分子イオン (protonated molecular ion)
min	分 (minute(s))
MS	質量分析 (Mass Spectrometry)
NMR	核磁気分光法 (Nuclear Magnetic Spectrometry)
RP	逆相 (reverse phase)
Rt	保持時間 (retention time)
sat	飽和した (saturated)
TFA	トリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic acid)
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィー (Ultra Performance Liquid Chromatography)

【実施例】

【0063】

実験方法

試薬は何れも商用グレードであり、特段の記載がない限り、さらなる精製を行わず使用した。特段の記載がない限り、試薬用溶媒を使用した。マイクロウェーブ加熱によって促進された反応は、バイオタージ イニシエーター (Biotage Initiator) システムで行った

。分取低圧クロマトグラフィーは、RediSepまたはGraceResolvシリカおよびC18逆相カラムを備えたCombiFlash CompanionまたはCombiflash RFシステムを用いて行った。分取逆相HPLCを、Gilsonシステムで、ACE-5AQ、100 x 21.20mm、5mmまたはPhenomenex Synergi Hydro-RP 80A AXIA、100 x 21.20mm、4mmカラムを備えたUV検出器を用いて行った。純粋な画分を集め、濃縮し、真空下で乾燥させた。化合物は、典型的には、純度分析の前に40℃～60℃の真空オーブン中で乾燥させた。分析HPLCは、Agilent 1100システムで実施した。分析用LCMSは、Waters ZQ質量分析計を備えたAgilent 1100 HPLCシステムで実施した。NMRはBruker Avance 500MHz Cryo Ultrashield Dual CryoProbeで行った。IR分析は、Pike MIRacle単反射ATRを用いてPerkin Elmer FT-IR Spectrum BXで行った。融点測定は、Richert Thermovar hotstage顕微鏡で行った。特段の記載がない限り、反応は室温で行った。化合物はIUPAC規則を使用して自動的に命名された。

10

【0064】

中間体1

6-クロロ-N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド

6-クロロピリジン-2-カルボン酸（5.50g、34.9mmol）およびDMF（0.5mL）をDCM（100mL）に溶解し、塩化オキサリル（7.09mL、83.8mmol）を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。残渣を0℃に冷却したDCM（100mL）に溶解した。DIPEA（14.6mL、83.8mmol）および4-アミノピリジン（3.94g、41.9mmol）を加え、反応物を室温まで温め、次いでさらに0.5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM（100mL）と水（75mL）に分割した。水層をDCM（2×75mL）で抽出し、有機層を合わせ、Na₂CO₃（1M、75mL）、ブライン（75mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空中で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物（6.66g、81.7%）をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ES⁺): 234.2 [MH]⁺。

20

【0065】

中間体2

6-（1,4-ジアゼパン-1-イル）-N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド

中間体1（1.5g、6.42mmol）をDMA（12.5mL）に溶解した。ホモピペラジン（3.22g、32.1mmol）を添加し、反応混合物をBiotageマイクロウェーブを用いて180℃で0.5時間加熱した。このプロセスを同じスケールでさらに3回繰り返し、4つのバッチを合わせ、溶媒を減圧除去した。残留物をDCM（300mL）に溶解し、飽和Na₂CO₃水溶液（150mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空中で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（6.88g、90.1%）を淡黄色固体として得た。LCMS (ES⁺): 298.2 [MH]⁺。

30

【0066】

6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド

中間体2（4.88g、16.4mmol）をDCM（200mL）に溶解した。1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-オン（4.88mL、32.8mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（17.4g、82.1mmol）を加え、反応混合物を20時間攪拌した。反応混合物をDCM（200mL）で希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液（100mL）でクエンチした。水層をDCM（100mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空中で除去した。残留物をMeCNからの結晶化、続いて逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。残渣をDCM（300mL）と飽和Na₂CO₃水溶液（100mL）に分割した。水層をDCM（50mL）で抽出し、有機層を合わせ、ブライン（50mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空中で除去した。残渣をMeCNから結晶化させて、淡黄色固体として表題化合物（4.66g、67.3%）を得た。

40

【0067】

HPLC: Rt 3.47分、純度100%

LCMS (ES⁺): 423.2 [MH]⁺

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ H 10.31(1H、s、NH)、8.52-8.50 (2H、m、ArH)、7.84-7.82

50

(2H、m、ArH)、7.70 (1H、dd、J 8.5および7.3 Hz、ArH)、7.30 (1H、d、J 7.2 Hz、ArH)、6.93 (1H、d、J 8.7 Hz、ArH)、3.80 (2H、m、NCH₂)、3.76 (2H、m、NCH₂)、2.82-2.79 (2H、m、NCH₂)、2.77-2.73 (2H、m、NCH₂)、2.62 (1H、spt、J 6.6 Hz、CHMe)、2.58-2.56 (2H、m、NCH₂)、2.39-2.33 (1H、m、NCHCH₂)、2.05-1.88 (2H、m、NCH₂)、1.85-1.78 (2H、m、CH₂)、1.65-1.60 (2H、m、NCHCH₂)、1.36 (2H、qd、J 11.7および3.4 Hz、NCHCH₂)、0.91 (6H、d、J 6.6 Hz、CH(CH₃)₂)

IR (solid) V_{max}/cm⁻¹ 3328、2936、2358、2162、1982、1682、1597、1582、1510、1485、1459、1418、1404、1383、1364、1336、1282、1246、1211、1179、1161、1125、1070、1030、994、972、926、898、878、824、814、758、681および617。

融点：157-159°C

10

【0068】

以下の実施例は、本発明の実施形態をさらに説明するために提供される。

【0069】

実施例 1

図1に示す実験では、5匹のマウスの群にビヒクル、AMD3100 (5mg / kg) を注射するか、または6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド (30mg/kg) を皮下注射し、1時間後に造血前駆細胞の動員を評価した。多分化能GEMM細胞のデータは、末梢血1mlあたりのコロニー形成単位で示す。

【0070】

20

図1は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、マウス骨髄からのHSCの有意な動員をもたらさないことを明らかにした。これは、HSCを動員するCXCR4アンタゴニスト (AMD3100/Plerixafor/Mozobilなど) の既知の傾向に鑑みて驚くべきことである。図1は、AMD3100によるHSCの動員がビヒクルによるものよりも有意に大きいことを示している (P < 0.05)。骨髄の保護環境からのHSCの動員の減少は、放射線照射および/または化学療法剤によるHSCの破壊によって引き起こされる副作用 (例えば貧血および好中球減少症を含む) の危険性を低減することが期待される。

【0071】

実施例 2

30

この実施例によれば、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドの効果は、ヌードマウス皮下異種移植されたヒト神経膠芽腫細胞株 (T98G) の増殖を阻害することが実証された (図2)。図2は、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドによるヌードマウスでのT98G異種移植片の増殖の阻害を示す (50mg / kg、経口強制飼養により1日1回、毎週5日間、点線)。実線はコントロール (すなわち、未処理) を表す。図2のデータは、進行が腫瘍体積の20%増加として定義される8-10匹のマウスのグループにおいて進行する腫瘍の%として示される。腫瘍体積は、カリパスで腫瘍の幅および深さを測定し、次いで体積を計算することによって決定した。x軸は日数を示す。15日後、全てのコントロールマウスが進行したが、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドで処置したマウスは進行を示さなかった。ヌードマウスにおけるヒト神経膠芽腫細胞株 (T98G) の増殖の阻害は、神経芽腫および星状細胞腫に罹患している患者を含むヒト癌患者における有益な治療結果を予測すると期待される。

40

【0072】

実施例 3

この実施例では、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドの効果は、ヌードマウスの皮下異種移植されたヒト神経膠芽腫細胞株 (T98G) の増殖を阻害することが実証された (図

50

3)。皮下腫瘍が少なくとも 120mm^3 まで増殖した後、マウスを無作為化にグループ分けし、テモゾロミド（5日間毎日 16mg / kg の経口投与）および6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド（ 50mg/kg 、経管栄養により1日1回、毎週5日間、点線）で処置した。

【0073】

データは、8～10匹のマウスのグループにおいて進行する腫瘍の%として図3に示されており、進行は腫瘍体積の20%の増加として定義される。x軸は日数を示す；（―――）は、未処理マウスを示す；（- - - - -）は、テモゾロミド単独を示す；（・・・・・）は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド単独を示す；および、（-・-・-）は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドとテモゾロミドの組み合わせを示す。

10

【0074】

図3は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドおよび脳内に侵入する化学療法剤テモゾロミドでの処理が、ヌードマウス皮下異種移植においてヒトCNS癌細胞株（T98G）の増殖を阻害することを示す。2つの処置を組み合わせると、驚くほど増加した（すなわち、相乗的）抗腫瘍効果がもたらされた。この組み合わせは、保護骨髄環境からHSCを遊離させる6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドの驚くほど低い傾向のため、副作用のリスクが有利に低減される。

20

【0075】

実施例4-10

イントロダクション

ヌードマウスのみで同所性（頭蓋内）腫瘍の増殖を阻害することにおいて、または、ベバシズマブ、テモゾロミド、放射線療法またはスニチニブと組み合わせにおける、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドの効果は、図4-7、8A、8B、9A、9Bおよび10に示される。各グラフにおいて、x軸は日数を示す。図4～7および10のグラフにおいて、y軸は%生存率（すなわち、安楽死させられていないマウスの%）を示す。図8A、8B、9Aおよび9Bのグラフにおいて、y軸は進行する腫瘍の%を示し、進行は、腫瘍が発光によって検出可能な大きさまで成長した時点として定義される。図4、5および6で示される実験は、同じコントロール（すなわち、媒体のみ）を有し、したがって同じコントロールデータを有する。分かりやすくするために、コントロールデータを表す線は、図5および図6から削除されているが、図4に保持されている。

30

【0076】

材料および方法

他に示されない限り、以下の材料および方法を実施例4～10に使用した。

【0077】

ヌードマウスを定位固定装置に固定し、麻酔した。術野はベタジンで調製した。小さな穴が、露出したブレグマの前方 1.0mm および 2mm 側に作られた。 26 ゲージの針を備えた無菌の $5\mu\text{L}$ ハミルトンシリンジを頭蓋骨表面から 3.0mm の深さに挿入し、 0.5mm 引き出して、 $3 \times 10^3 \text{U87MG}$ 細胞を $3\mu\text{L}$ の容量で注入した。注入速度は $1\mu\text{L/分}$ に設定した。腫瘍細胞の移植後、逆流を防ぐために針を5分間そのままにした。次いで、針を4分間（ 1.0mm / 分 ）にわたって脳から完全に引き抜き、皮膚を縫合した。処置開始直前（注射後5日）に、動物をそれぞれマウス10頭ずつ含む処置群に無作為に振り分けた。少数の腫瘍細胞が術床（operatory bed）に残り、再増殖して再発を引き起こす術後の放射線治療をシミュレートするために、少数の細胞（ 3×10^3 ）を選択した。処置は、頭蓋内でルシフェラーゼ活性が検出されない細胞内注射後5日目に開始し、35日間継続した。進行（すなわち、発光の検出）

40

50

までの時間を評価し、180日までマウスを追跡調査した。マウスは、神経学的徴候（例えば、歩行変化、振戦/発作、嗜眠）または手術前の体重の20%以上の体重減少を示すときに安楽死させた。y軸パラメータ「生存率」は、安楽死させていないマウスのパーセンテージである。y軸パラメータ「検出の確率」は、発光が検出される段階に進行した腫瘍を有するマウスのパーセンテージである。

【0078】

以下の投与量を使用した：6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドを、1日1回、50mg/kgの用量で経口投与した。ベバシズマブを、4日ごとに4mg/kgの用量で静脈内投与した。テモゾロミドを、毎日32mg/kgで経口投与した。スニチニブを、毎日40mg/kgで経口投与した。放射線療法は毎日3x2Gyであった。

10

【0079】

結果および結論

U87MGのようなヒト神経芽腫細胞株から形成された頭蓋内腫瘍を有するヌードマウスの生存率の増加から、神経芽腫および星状細胞腫などのCNS癌に罹患している患者を含むヒト癌患者においても、有益な治療結果が得られるものと期待される。U87MGのようなヒト神経芽腫細胞系から形成された頭蓋内腫瘍がヌードマウスの発光によって検出されるのに要する時間の増加は、神経芽腫や星状細胞腫などのCNS癌に罹患している患者を含むヒト癌患者における有益な治療結果を予測すると見込まれる。

20

【0080】

ここで図面を参照すると、図4は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドは、ベバシズマブと相乗的に、同所性（頭蓋内）腫瘍（コンビネーションp = 0.002、HR3.4対ビヒクル）を有するマウスの生存を増加させることを示す。

【0081】

図5は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドは、テモゾロミドと相乗的に、同所性（頭蓋内）腫瘍（コンビネーションp = 0.02、HR2.8対テモゾロミド単独）を有するマウスの生存を増加させることを示す。

【0082】

図6は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドは、放射線療法と相乗的に、同所性（頭蓋内）腫瘍（コンビネーションp = 0.0002、HR4.0対放射線療法単独）を有するマウスの生存を増加させることを示す。

30

【0083】

図7は、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドが、同所性（頭蓋内）腫瘍（コンビネーションp = 0.2、HR1.6対ビヒクル）を有するマウスの生存の増加におけるスニチニブの効果を相乗的に高めることを示す。

【0084】

図8Aおよび図8Bに示すように、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドは、ベバシズマブまたはスニチニブと相乗的に作用して、腫瘍の進行に要する時間を増加させ、したがって、腫瘍増殖の阻害および生存の可能性の増加(図8A; 組合せp= 0.0001、HR9.7対ビヒクル)、スニチニブ(図B; 組み合わせp= 0.0001, HR 5.3対ビヒクル)を示す。6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドは、腫瘍の成長を、発光によって検出可能な大きさまで遅延させた（ビヒクルに対してH.R. 3.5）。6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N-（ピリジン-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミドとベバシズマブまたはスニチニブの組み合わせは、6- {4-[1-（プロパン-2-イル）ピペリジン

40

50

-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、ベバシズマブおよびスニチニブ単独と比較して優位な成長遅延を示した。図8Aおよび8BのY軸は同じであり、すなわち：検出確率 (%) である。

【0085】

図9Aおよび図9Bに示すように、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドは、頭蓋内腫瘍の治療において放射線照射および/またはテモゾロミドと相乗的に作用する。6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド単独での投与は、腫瘍増殖を遅延させ (HR 3.7, $p < 0.001$)、驚くべきことに、放射線照射治療処置 (図9A; 放射線照射 $p = 0.0001$, HR 4.6 対組み合わせ) およびテモゾロミド治療 (図9B; テモゾロミド $p = 0.01$, HR 2.9 対組み合わせ) の有効性を高める。

【0086】

図10で示すように、6- {4-[1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル} -N- (ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドでの治療は、同所性 (頭蓋内) 腫瘍 (組み合わせ $p = 0.025$, HR 2.3) を有するマウスの生存について、放射線照射治療およびテモゾロミド処理と相乗的に作用する。この実験のために、 5×10^3 個のU87MG細胞を上記の技術を用いて注入した。U87MG細胞の注射後、28日間治療したマウスにおいて腫瘍が検出可能であった。

10

【図1】

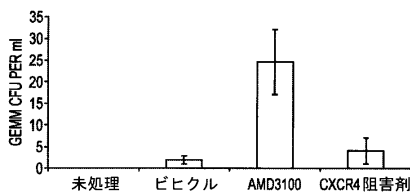
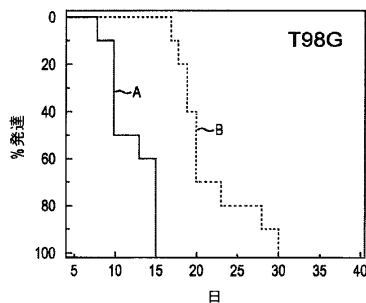


Figure 1

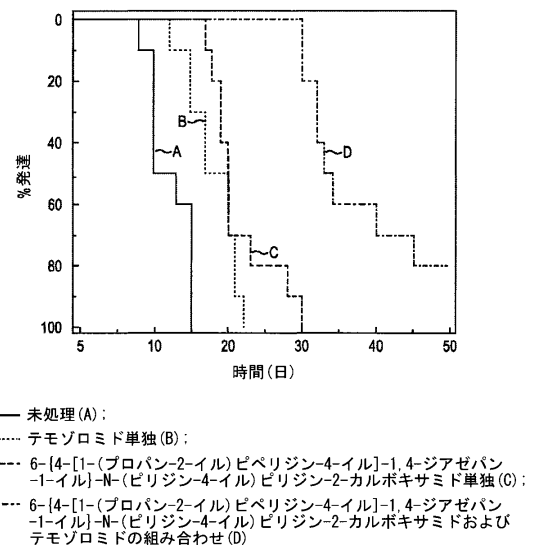
【図2】



— 未処理 (A);
 6-[4-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (B)

Figure 2

【図3】



— 未処理 (A);
 テモゾロミド単独 (B);
 6-[4-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド単独 (C);
 6-[4-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドおよびテモゾロミドの組み合わせ (D)

Figure 3

【図 4】

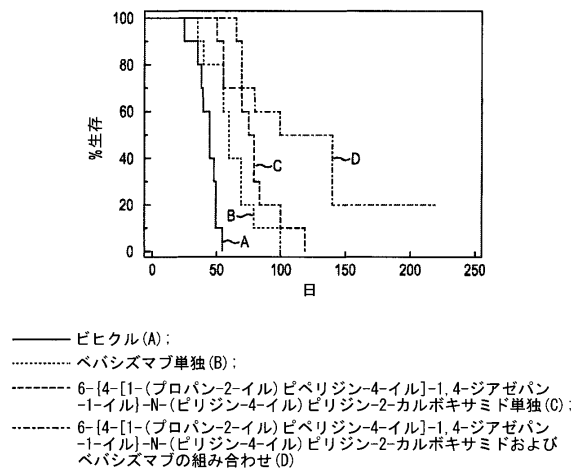
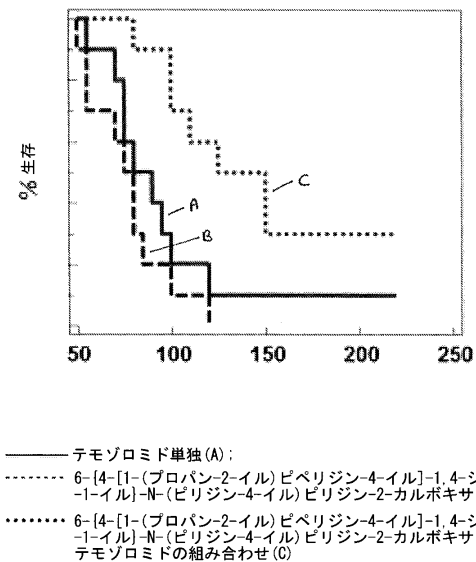


Figure 4

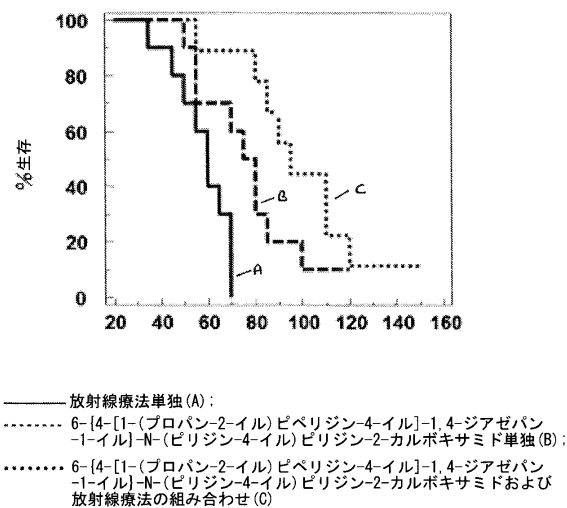
【図 5】

Figure 5



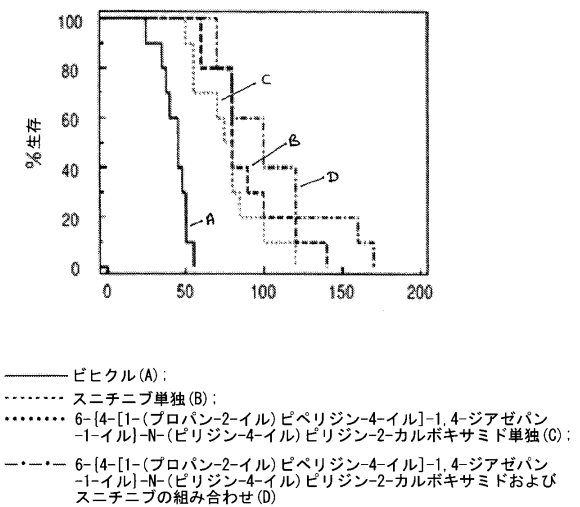
【図 6】

Figure 6

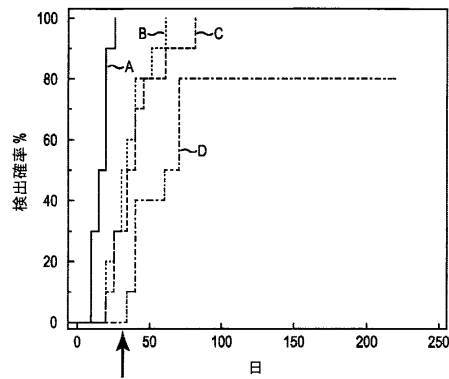


【図 7】

Figure 7



【図 8 A】

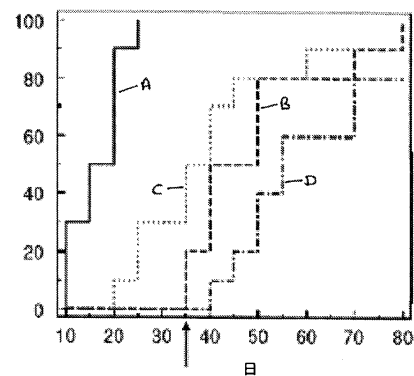


—— ビヒクル (A) ;
 ペバシズマブ単独 (B) ;
 - - - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド単独 (C) ;
 - · - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよびペバシズマブの組み合わせ (D)

Figure 8A

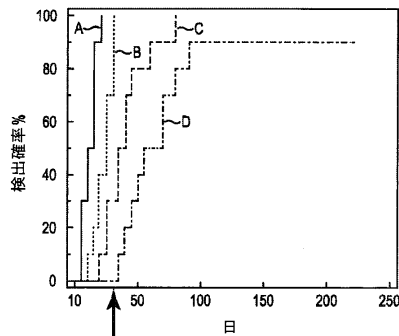
【図 8 B】

Figure 8B



—— ビヒクル (A) ;
 スニチニブ単独 (B) ;
 - - - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド単独 (C) ;
 - · - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよびスニチニブの組み合わせ (D)

【図 9 A】

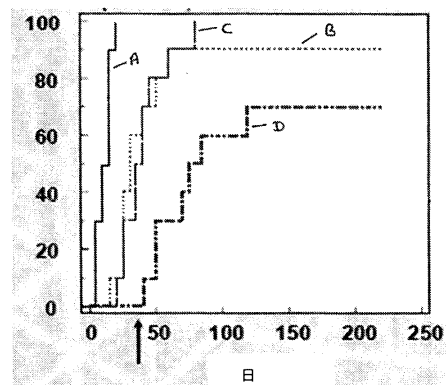


—— ビヒクル (A) ;
 放射線療法単独 (B) ;
 - - - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド単独 (C) ;
 - · - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよび放射線療法の組み合わせ (D)

Figure 9A

【図 9 B】

Figure 9B



—— ビヒクル (A) ;
 テモゾロミド単独 (B) ;
 - - - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド単独 (C) ;
 - · - 6-[4-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミドおよびテモゾロミドの組み合わせ (D)

【図 10】

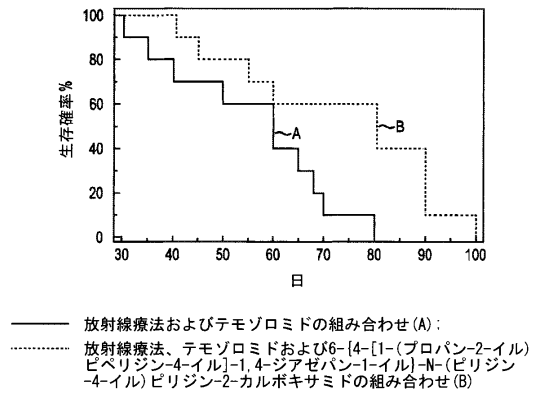


Figure 10

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ピーター リチャードソン

イギリス国, サフォーク シービー9 7エーダブリュ ヘーバリル, ヘリオンズ バンプステッド, セージズ エンド ロード, ロールズ ファーム

(72)発明者 ジャクリーン メアリー ウォーリング

アメリカ合衆国, カリフォルニア 94010, ヒルズバラ, ビスタ ロード 930

(72)発明者 クラウディオ フェストウッチャ

イタリア国, 67100 ラクイラ, ビア ベトイオ (コッピート 2), ユニバーシティ オブ ラクイラ, デパートメント オブ バイオテクノロジー アンド アプライド クリニカルサイエンス

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特表2013-539777 (JP, A)

米国特許出願公開第2013/0216531 (US, A1)

米国特許出願公開第2011/0091486 (US, A1)

特表2006-524242 (JP, A)

Proceedings of the National Academy of Sciences, 米国, 2003年, Vol.100, No.23, p.13513-13518

Oncology Research, 2011年, Vol.19, No.12, p.555-561

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-31/80

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)